

Neuropathology of schizophrenia : a new vistas

Citation for published version (APA):

Kreczmanski, P. (2009). *Neuropathology of schizophrenia : a new vistas*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090513pk>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090513pk](https://doi.org/10.26481/dis.20090513pk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chapter 1 is a general introduction to this thesis. It elucidates the origins of schizophrenia as a nosological entity, followed by the overview of the current epidemiological, genetical and environmental data and evolution of modern theoretical concepts of the disease. It further explains the consequences of the rapid progress of the technology behind methodology, focusing on post mortem investigations of human brain.

Chapter 2 of this thesis describes morphological alterations of the cytoarchitecture in five subcortical regions of the brain of patients with schizophrenia (caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens, mediodorsal nucleus of the thalamus, and lateral nucleus of the amygdala), investigated with state-of-the-art design-based stereological techniques (focusing on volumes, neuron densities and total neuron numbers). The previously unrecognized set of alteration comprises of reduced volumes of the total cortical gray matter, putamen and nucleus accumbens, reduced total neuron numbers in the caudate nucleus, putamen and the lateral nucleus of the amygdala and no correlation between the illness duration of the patients with schizophrenia and the observed neuropathological alterations

Chapter 3 and 4 describe results of investigations on microvasculature abnormalities suggested in the brain of patients with schizophrenia. They present data collected during investigation of variables such as microvessel length density, total microvessel length and microvessel length per neuron in the caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens, mediodorsal nucleus of the thalamus, and lateral nucleus of the amygdala followed by assessment of possible changes in total microvessel length and mean microvessel length per neuron in these regions. The patients with schizophrenia showed a statistically significant increase in mean microvessel length density in the caudate nucleus and in the mediodorsal nucleus of the thalamus, and a decrease in mean total microvessel length in the lateral nucleus of the amygdala. There were, however, no significant differences between the patients with schizophrenia and the controls with respect to the mean microvessel length per neuron in all investigated subcortical areas. The analysis of the mean capillary length density within cortical areas 9 and 24 also showed no significant differences between patients with schizophrenia and controls. Only the combination of diagnosis and hemisphere had a significant effect on the mean capillary length density within both areas 9 and 24.

Chapters 5 and 6 describe minicolumnar abnormalities in the neocortex of the patients with schizophrenia, focussing on alterations in mean cell spacing and in the distribution

of neurons in the neocortex. Mean cell spacing abnormalities were not significant in post-hoc analyses and therefore tentative in nature. It is however possible that the interneuronal mean cell spacing is altered in the brains of patients with schizophrenia. The findings indicate changes rather within different lamina than within the cell core compartment of minicolumns. Moreover, the alterations in mean cell spacing may be secondary to the loss of modulatory input to the cell minicolumns. Therefore, these alterations do not indicate a single mechanism that can be found in all regions but rather a disruption of the systems that modulate information processing, another aspect of the wiring, cytoarchitecture and cell morphology alterations. The neuronal distribution in the neocortex of patients with schizophrenia are consistent with altered neocortical neuropil reports, a phenomenon well established in the literature. These alterations reflect *de facto* modulatory systems abnormalities innervating the cell minicolumns.

Finally, in the last chapter, results presented in this thesis are discussed with respect to the application of modern theoretical concepts in current post mortem investigations of schizophrenia.

Streszczenie

Rozdział pierwszy zawiera wstęp niniejszej pracy doktorskiej, w którym na pierwszym miejscu przedstawiono zarys historii schizofrenii oraz proces formowania podstawowych pojęć odnoszących się do psychopatologii choroby. Następnie dokonano przeglądu podstawowych danych epidemiologicznych, genetycznych oraz środowiskowych. Rozdział ten kończy się opisem stanu zaawansowania technologicznego w badaniach post mortem z uwzględnieniem metodologii zastosowanej w tej pracy.

W rozdziale drugim umieszczono publikację wyników badań stereologicznych cytoarchitektury pięciu podkorowych struktur mózgowia, elementów prążkowania (jądro ogoniaste, skorupa oraz jądro półleżące), przyśrodkowo-grzbietowego jądra wzgórza oraz jądra bocznego ciała migdałowatego. Mózgowia schizofreników charakteryzowały się zmniejszeniem się całkowitej objętości korowej istoty szarej, skorupy oraz jądra półleżącego, zmniejszoną całkowitą ilością neuronów jądra ogoniastego, skorupy, oraz jądra bocznego ciała migdałowatego. Nie wykazano zależności pomiędzy czasem trwania choroby, liczonym od postawienia rozpoznania do momentu zgonu, a dynamiką zmian parametrów morfologicznych względem czasu.

Rozdziały trzeci i czwarty zawierają opublikowane wyniki badań nad unaczynieniem mózgowia na poziomie kapilar (o średnicy mniejszej niż 9 μm). Zebrane dane obejmują parametry takie, jak gęstość długości naczyń, całkowitą długość naczyń w odniesieniu do objętości badanej struktury oraz długość naczynia przypadająca na jeden neuron w strukturach takich jak jądro ogoniaste, skorupy, jądro półleżące, przyśrodkowo-grzbietowe jądro wzgórza oraz boczne jądro ciała migdałowatego. Badania wykazały statystycznie znamienne większą średnią gęstość naczyń w jądrze ogoniastym oraz we wzgórzu oraz zmniejszoną całkowitą długość naczyń w jądrze bocznym ciała migdałowatego u schizofreników. Co ciekawe, badania nie wykazały znaczących statystycznie różnic grupy kontrolnej względem schizofreników dla parametrów takich, jak średnia długość naczynia przypadająca na jeden neuron we wszystkich badanych strukturach. Analiza średniej gęstości długości naczyń w polach korowych Brodmanna 9 oraz 24 również nie wykazała znaczących statystycznie różnic pomiędzy oba grupami.

Rozdziały piąty oraz szósty opisują wyniki badań nad jednostką funkcjonalną kory nowej: minikolumną. Obejmują one badania średniej odległości pomiędzy neuronami oraz rozkładu przestrzennego neuronów w obrębie jednej minikolumny. Zmiany średniej od-

ległości pomiędzy neuronami nie były znaczące statystycznie i po przeprowadzeniu analizy post-hoc i podlegają dalszej dyskusji i interpretacji. Nie jest jednakże niemożliwe, że średnia odległość pomiędzy neuronami w mózgu schizofrenika różni się od tej w zdrowym mózgu. Wyniki wskazują, że zmiany znajdują się raczej w obrębie poszczególnych warstw kory, niż na całej długości minikolumny. Co więcej, zmiany średniej odległości między neuronami mogą być wtórne do utraty impulsów modulacyjnych w komórek nerwowych w obrębie minikolumny. Tego typu zmiany nie wskazują na jeden, uogólniony mechanizm, którego należałoby poszukiwać we wszystkich strukturach mózgowia, ale raczej na zakłócenie pracy systemów neuronalnych modulujących przetwarzanie informacji, innej konfiguracji sieci połączeń, cytoarchitektury oraz morfologii neuronów. Rozkład neuronów kory nowej schizofreników opublikowanych w niniejszej pracy odpowiada zmianom zaobserwowanym w neuropilu schizofreników, zjawisku dobrze znanym z literatury. Zmiany te odzwierciedlają de facto zmiany systemów modulujących w sieci neuronalnej minikolumny.

Ostatni rozdział zawiera dyskusję na temat wyników zawartych w powyższych publikacjach z uwzględnieniem i zastosowaniem aktualnych poglądów obecnych w środowisku badań post-mortem nad schizofrenią.